



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Erblindung durch Netzhautdegenerationen: Mechanismen und Schutz

Grimm, C

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-65824>

Journal Article

Originally published at:

Grimm, C (2012). Erblindung durch Netzhautdegenerationen: Mechanismen und Schutz. Swiss Medical Forum, 12(41):794-796.

Erblindung durch Netzhautdegenerationen: Mechanismen und Schutz

Christian Grimm

Labor für Zellbiologie der Netzhaut, Augenklinik, UniversitätsSpital Zürich

Hintergrund

Die Netzhaut ist das lichtabsorbierende Gewebe im Auge. Sie ist aus drei neuronalen Zellschichten aufgebaut, die an der Verarbeitung des Lichtsignals beteiligt sind. Die Photorezeptoren (Zapfen und Stäbchen) in der äussersten Schicht nehmen das Licht auf und generieren ein Signal, das durch die Neuronen der nächsten Schicht moduliert und an die Ganglienzellen in der innersten Schicht weitergegeben wird. Die Ganglienzellen leiten das Signal durch den optischen Nerv an den visuellen Kortex im Gehirn weiter, wo die weitere Signalverarbeitung stattfindet.

Eine gute Sehkraft verlangt das reibungslose Funktionieren aller am Sehprozess beteiligten Zellen und Moleküle. Erblindungserkrankungen werden denn auch häufig durch das Absterben einzelner Zelltypen, insbesondere von Photorezeptoren oder Ganglienzellen, verursacht. Unser Labor beschäftigt sich hauptsächlich mit zwei Gruppen von Erkrankungen: der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) und der Retinitis pigmentosa (RP). Bei der AMD sterben die Photorezeptoren in der Makula, und es kommt zu einem zentralen Gesichtsfeldausfall. Bei der RP wird das Gesichtsfeld zunächst in der Peripherie eingeschränkt (Tunnel- oder Röhrenblick), bis im Endstadium meistens die totale Erblindung eintritt.

Obwohl eine Erblindung durch degenerative Erkrankungen der Netzhaut für die betroffenen Patienten eine grosse Belastung darstellt und massive gesellschaftliche Konsequenzen mit sich zieht, konnte bis heute keine erfolgreiche Therapie etabliert werden. Die einzige Ausnahme bildet eine anti-VEGF-Behandlung bei der feuchten Form der AMD. Hier wird ein Antikörperfragment gegen den «vascular endothelial growth factor» intravitreal appliziert, um das Gefässwachstum einzuschränken. In den vergangenen Jahren hat aber die Forschung insbesondere auch in der Ophthalmologie signifikante Fortschritte erzielt, so dass für einzelne Erblindungserkrankungen zumindest mittelfristig neue Therapien erhältlich sein werden. Dazu gehören vor allem Gentherapie und neuroprotektive Behandlungen. Aber auch Sehprothesen, Stammzellen und das Gebiet der Optogenetik versprechen Lösungsansätze in absehbarer Zukunft.

Zielsetzung und Hypothese

Mit unserer Forschung wollen wir verstehen, warum und wie Sehzellen degenerieren. Wenn wir die molekularen Vorgänge kennen, die zur Auslösung und Progres-

sion des degenerativen Prozesses führen, dann können wir gezielte therapeutische Massnahmen entwickeln, um in diese Vorgänge einzugreifen oder um endogen vorhandene, protektive Mechanismen zu unterstützen. Das Ziel besteht darin, trotz des toxischen Stimulus (z.B. eine Mutation) die Photorezeptoren zu stabilisieren und dadurch die Progression der Krankheit zu verlangsamen oder ganz zu verhindern. Gelingt dies, kann auch die Sehkraft bei Patienten erhalten werden.

Methodik

Wir verwenden vorwiegend Mausmodelle, um den Tod der Sehzellen zu studieren. Obwohl die Maus keine Makula aufweist, ist die prozentuale Verteilung der Stäbchen und Zapfen derjenigen beim Menschen sehr ähnlich (3–5% Zapfen, 95–97% Stäbchen). Zudem ermöglicht die Mausgenetik die gezielte Veränderung von Genen und somit die Generierung von Mäusen, welche die exakt gleichen Genmutationen aufweisen, die auch bei Patienten gefunden werden. Dies erlaubt das Studium der degenerativen Vorgänge, wie sie vor allem bei vererbten Krankheiten wie der RP auftreten. Die meisten Modelle betreffen primär die Stäbchen, während Modelle für Zapfendystrophien weniger zahlreich sind. Ausserdem benutzen wir sichtbares Licht (Weisslicht oder blaues Licht), um eine Degeneration der Sehzellen in der Mäusenetzhaut zu induzieren. Eine Belichtung der Maus für ein bis zwei Stunden mit intensivem Licht führt zum Tod eines grossen Anteils der Sehzellen in der Mäusenetzhaut innerhalb von zehn Tagen.

Die degenerativen Prozesse studieren wir mit gängigen molekularen und biochemischen Methoden. Besonders interessieren uns die Veränderungen in der Genexpression, der Aktivität von Proteinen und der Lipidstrukturen in der degenerativen Netzhaut. Wir benutzen auch Licht- und Elektronenmikroskopie (Morphologie), Fluoreszenzmikroskopie (Lokalisation von Proteinen im Gewebe), Funktionsmessungen der Netzhaut (Elektroretinogramm) und des visuellen Systems («optomotor response»), intraokulare Injektionen und Zellkultursysteme, um die molekularen Degenerationsmechanismen aufzuklären und um neuroprotektive Ansätze und Substanzen zu testen.



Wichtigste Ergebnisse

Unser Forschungsschwerpunkt bildet die Identifizierung der molekularen Signalwege während der Degeneration

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

der Netzhaut. Dabei konzentrieren wir uns nicht nur auf die Prozesse, welche die Degeneration steuern, sondern auch auf Mechanismen, welche die Netzhaut zum eigenen Schutz aktivieren kann. Wenn wir diese Signalkaskaden kennen, können wir regulierend eingreifen und somit die Sehzellen womöglich besser schützen.

Einige wichtige Moleküle in diesen schützenden Signalwegen konnten wir in den letzten Jahren identifizieren. Darunter befinden sich Zytokine wie «Leukemia inhibitory factor» (LIF) oder Erythropoietin (EPO) sowie Transkriptionsfaktoren wie «Signal Transducer and Activator of Transcription 3» (STAT3) und «Hypoxia Inducible Factors» (HIFs). Sind Photorezeptoren gestresst (durch eine Mutation oder Lichtexposition), wird die Expression von LIF in einem Teil der Müller-Gliazellen stimuliert. Dies hat einen Schutz der Sehzellen zur Folge. Fehlt LIF jedoch, degenerieren die Sehzellen viel

schneller (Abb. 1A ). Wird durch eine kurzfristige Sauerstoffarmut eine hypoxische Antwort in der Netzhaut aktiviert (Präkonditionierung durch Hypoxie), bedeutet dies ebenfalls einen Schutz der Sehzellen vor der lichtinduzierten Degeneration (Abb. 1B ). Dies zeigt, dass die Netzhaut endogene Mechanismen besitzt, um ihre Neuronen zu schützen. Wir versuchen momentan der Regulation dieser Mechanismen auf die Spur zu kommen, um sie gezielt in degenerativen Erkrankungen unterstützend und verstärkt zu aktivieren. Einzelne Faktoren (zum Beispiel Erythropoietin, LIF) dieser Schutzmechanismen können auch exogen appliziert werden, um die Sehzellen zu schützen.

Einen zweiten Schwerpunkt bildet die vertiefte Untersuchung der Zapfen. Obwohl diese für das menschliche Tagsehen essentiell sind, sind sie weniger gut untersucht, da die meisten Tiermodelle Stäbchen-dominierte

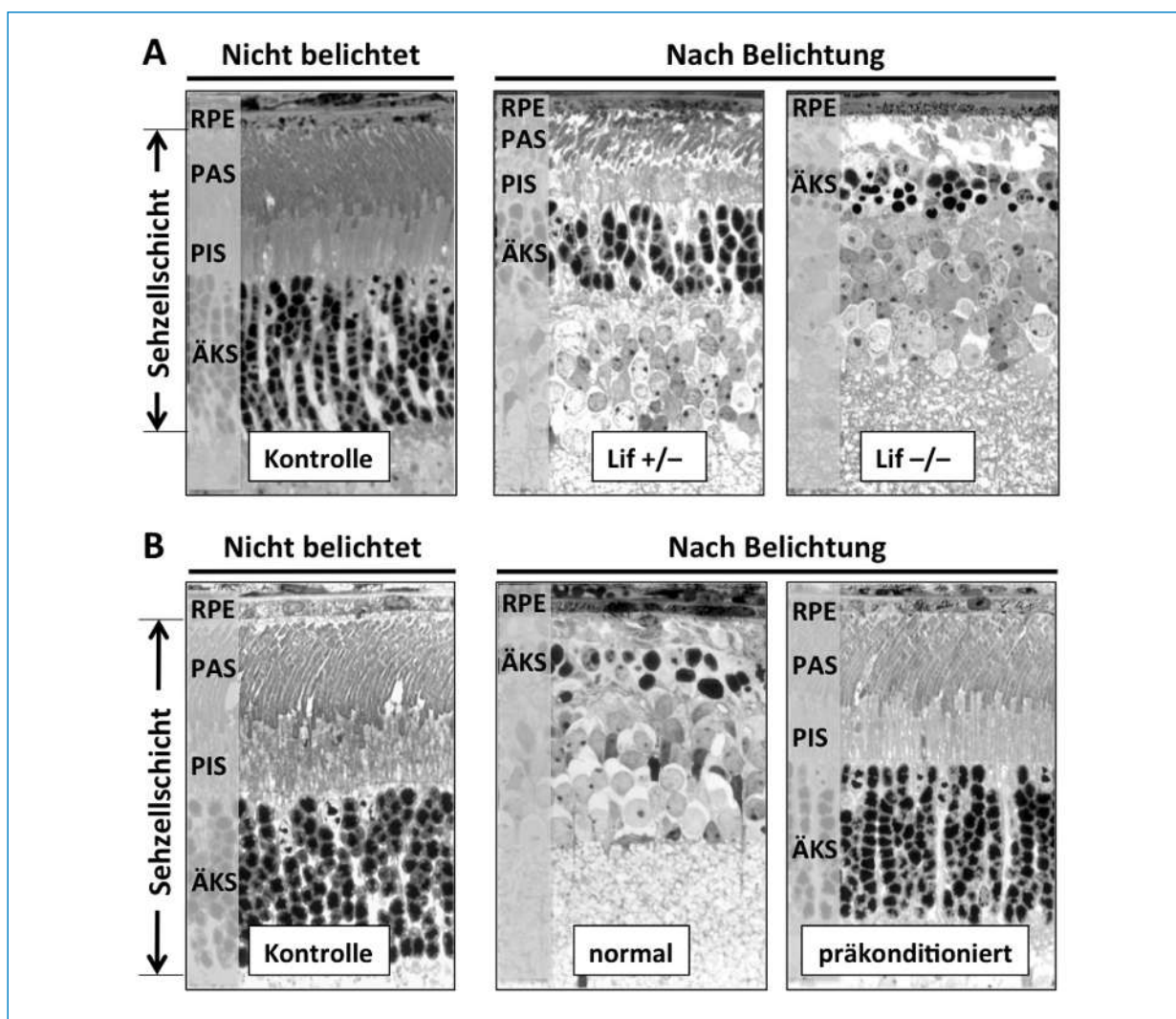


Abbildung 1

A LIF schützt Sehzellen vor einer lichtinduzierten Degeneration. Zehn Tage nach Belichtung haben Mäuse, die ein Allel des LIF-Gens tragen (Lif +/-) noch etwa die Hälfte der Sehzellen einer Kontrollmaus (Kontrolle). Eine Maus, die kein LIF exprimieren kann (Lif -/-), hat viel mehr Sehzellen verloren.

B Hypoxische Präkonditionierung schützt Sehzellen vor der lichtinduzierten Degeneration. Eine Maus, die nicht präkonditioniert wurde (normal), hat zehn Tage nach Belichtung fast alle Sehzellen verloren. Die Sehzellen einer präkonditionierten Maus sind jedoch fast vollständig geschützt.

RPE: retinales Pigmentepithel; PAS: Photorezeptor-Aussensegment; PIS: Photorezeptor-Innensegment; ÄKS: äussere Körnerschicht.

Netzhäute besitzen. Vor kurzem konnten wir in unserem Labor aber eine Maus generieren, die ausschliesslich funktionelle Zapfen in einer morphologisch normalen Netzhaut ausbildet. Diese Zapfenmaus verwenden wir nun, um die molekularen Signalwege bei Zapfendegenerationen mit denjenigen bei Stäbchendegenerationen zu vergleichen. Zudem untersuchen wir die Eigenschaften und die Regulation von antioxidativen Enzymen im retinalen Pigmentepithel, die bei der AMD eine zentrale Rolle spielen könnten. Durch unsere Experimente erhoffen wir uns die Identifikation von spezifischen Molekülen, die durch eine gezielte pharmakologische Manipulation speziell die Zapfen schützen können.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Aufklärung der molekularen Mechanismen während degenerativen Netzhauterkrankungen ist essentiell für die Entwicklung von effizienten therapeutischen Massnahmen. Die Identifikation der protektiven Signalkaskaden fördert nicht nur unser grundlegendes Verständnis der Netzhautphysiologie, sondern ermöglicht auch den gezielten Test von pharmakologischen Substanzen zum Schutz der Photorezeptoren in der pathophysiologischen Netzhaut. Unsere bislang gewonnen Erkenntnisse erlauben uns, nun gentherapeutische Ansätze zu entwickeln, mit denen wir in die erwähnten Signalkaskaden eingreifen können. Insbesondere werden wir versuchen, die hypoxischen Signalkaskaden in der alternden Netzhaut zu modulieren, um die Sehzellen zu schützen und somit die Sehkraft zu erhalten.

Verdankung

Die erfolgreiche Erforschung der degenerativen Netzhauterkrankungen wäre ohne den grossen Einsatz von allen Mitgliedern des Labors – von der Laborantin bis zum Postdoc – nicht denkbar. Unsere Forschung wird durch die Augenklinik unter der Leitung von Prof. Dr. med. Klara Landau kontinuierlich und enthusiastisch unterstützt. Daneben unterstützen folgende Stiftungen und Institutionen unsere Arbeit: Schweizerischer Nationalfonds (31003A_133043), Velux-Stiftung, Fritz Tobler-Stiftung, Vontobel-Stiftung, Swiss Life, H. Messerli-Stiftung, Bangerter Rhyner-Stiftung, OPOS-Stiftung, Stiftung zur Verhütung von Blindheit, das Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP) der Universität Zürich, das Zentrum für Klinische Forschung (ZKF) des UniversitätsSpitals Zürich, einzelne private Spender.

Korrespondenz:

Prof. Dr. phil. nat. Christian Grimm
Prof. für experimentelle Ophthalmologie
Labor für Zellbiologie der Netzhaut
Augenklinik, UniversitätsSpital Zürich
Wagistrasse 14
CH-8952 Schlieren
[cgrimm\[at\]ophth.uzh.ch](mailto:cgrimm[at]ophth.uzh.ch)

Weiterführende Literatur

- Grimm C, Wenzel A, Groszer M, Mayser H, Seeliger M, Samardzija M, et al. HIF-1-induced erythropoietin in the hypoxic retina protects against light-induced retinal degeneration. *Nat Med.* 2002;8:718–24.
- Grimm C, Wenzel A, Hafezi F, Yu S, Redmond T, Reme CE: Protection of Rpe65-deficient mice identifies rhodopsin as a mediator of light-induced retinal degeneration. *Nat Genet.* 2000;25:63–6.
- Joly S, Lange C, Thiersch M, Samardzija M, Grimm C: Leukemia inhibitory factor extends the lifespan of injured photoreceptors in vivo. *J Neurosci.* 2008;28:13765–74.
- Lange C, Caprara C, Tanimoto N, Beck S, Huber G, Samardzija M et al. Retina-specific activation of a sustained hypoxia-like response leads to severe retinal degeneration and loss of vision. *Neurobiol Dis.* 2011;41:119–30.
- Samardzija M, Wenzel A, Auenberg S, Thiersch M, Reme C, Grimm C: Differential role of Jak-STAT signaling in retinal degenerations. *FASEB J.* 2006;20:2411–3.